This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/09846
C07D 211/90, 401/12	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juli 1991 (11.07.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/02236

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Dezember 1990 (19.12.90)

(30) Prioritätsdaten:
4625/89-7 22. Dezember 1989 (22.12.89) CH

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 6500, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)* : ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstraße 3, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US)*: ZIMMERMANN, Peter ; Turnierstraße 2a, D-7750 Konstanz (DE). KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). SANDERS, Karl ; Felchengang 23, D-7750 Konstanz (DE). BOER, Rainer ; Löhrystraße 4, D-7750 Konstanz (DE). BELLER, Klaus-Dieter ; Franz-Moser-Straße 5, D-7750 Konstanz 16 (DE). BOSS, Hildegard ; Staader Talweg 4, D-7750 Konstanz (DE).

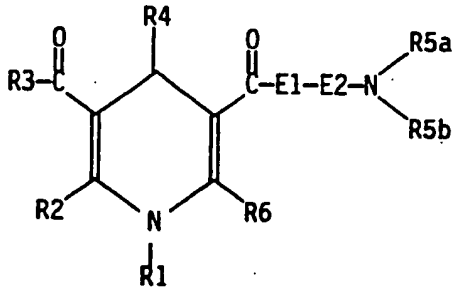
(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 6500, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NEW DIHYDROPYRIDINES

(54) Bezeichnung: NEUE DIHYDROPYRIDINE



(I)

(57) Abstract

Described are new dihydropyridines, which have interesting pharmacological properties, of the formula (I): in which the substituents and other symbols are as defined in the specification.

(57) Zusammenfassung

Dihydropyridine der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind neue Substanzen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Dihydropyridine

Anwendungsgebiet der Erfindung

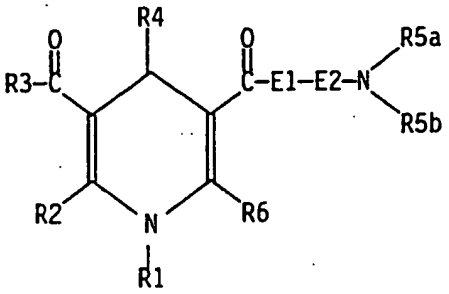
Die Erfindung betrifft neue Dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

Bekannter technischer Hintergrund

Es ist bekannt, daß bestimmte, auf verschiedene Weise substituierte Dihydropyridine pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien insbesondere die europäischen Patentanmeldungen EP-A-138 505, EP-A-242 829 und EP-A-314 038 erwähnt, in denen 1,4-Dihydropyridine offenbart sind, die in 1-Position unsubstituiert sind. In der europäischen Patentanmeldung EP-A-197 488 werden antihypertensiv und cardiovasculär wirksame 1,4-Dihydropyridine beschrieben, die in 1-Position unsubstituiert oder auf ganz bestimmte Weise substituiert sein können. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen besonders interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von den Verbindungen des Standes der Technik in vorteilhafter Weise unterscheiden.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Dihydropyridine der Formel I



(I)

worin

R1 1-6C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkyl oder Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeuten,

E1 Sauerstoff (O), Methylen (CH_2) oder Imino (NH) bedeutet,

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen, die Gruppierung $-(CH_2)_m-E-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,

E Vinylen (-CH=CH-) oder Ethinylen (-C≡C-) bedeutet,

m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

A1 2-4C-Alkylen bedeutet,

A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,

R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und

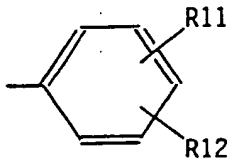
R8 Aryl bedeutet,
oder

R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,

R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und

R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder gemeinsam Methylendioxy haben,

und die Salze dieser Verbindungen.

1-6C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Hexyl-, Neopentyl-, Isopentyl-, Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- oder insbesondere Ethyl- oder Methylrest.

1-4C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- oder insbesondere Methylrest.

1-4C-Alkoxy enthält neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt sind der Methoxy- und der Ethoxyrest.

1-4C-Alkoxy-2-4C-alkyl steht für einen Butyl-, Propyl- oder insbesondere Ethylrest, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste substituiert ist. Bevorzugt ist der Methoxyethylrest.

Aryl-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch Aryl substituiert ist. Als beispielhafte Aryl-1-4C-alkylreste seien genannt die Reste: 4-Methylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 1-Phenethyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 3-Chlorbenzyl, 2,5-Dimethylbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl und insbesondere Benzyl.

2-3C-Alkylen ist Ethylen oder Propylen, so daß R2 und R3, wenn sie gemeinsam diese Bedeutung haben, zusammen mit der Carbonylgruppe einen an den Dihydropyridinring ankondensierten 5- oder 6-Ring bilden.

3-5C-Alkoxyalkyl steht beispielsweise für einen Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Propoxyethyl- oder Ethoxymethylrest.

3-5C-Alkoxyalkoxy steht beispielsweise für einen Methoxyethoxy-, Ethoxyethoxy- oder Propoxyethoxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung bedeutet Brom, Fluor und insbesondere Chlor.

Ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy ist beispielsweise 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder insbesondere Difluormethoxy.

1-4C-Alkoxycarbonyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste.

2-5C-Acyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Acetylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino enthält neben dem Stickstoffatom einen oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist Di-1-4C-alkylamino, und hier insbesondere Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylamino.

Geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen ist beispielsweise Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), Trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), Tetramethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$], 1,1-Dimethylethylen [$-C(CH_3)_2-CH_2-$], 1,1-Dimethylpropylen [$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$], 2,2-Dimethylethylen [$-CH_2-C(CH_3)_2-$], Isopropyliden [$-C(CH_3)_2-$] und 1-Methylethylen [$-CH(CH_3)-CH_2-$].

2-4C-Alkylen steht für Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), Trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) und Tetramethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), wobei Ethylen bevorzugt ist.

2C-Alkylenoxy-2C-alkylen steht für Ethylen, das durch Ethylenoxy substituiert ist ($-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$).

Aryl steht für durch R11 und R12 substituiertes Phenyl. Als beispielhafte Arylreste seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,6-Dichlorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

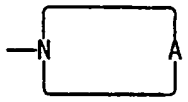
Diaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch zwei Arylreste substituiert ist. Diaryl-1-4C-alkyl ist insbesondere Diphenylmethyl (Benzhydryl), oder substituiertes Benzhydryl, wie z.B. 4,4'-Difluorbenzhydryl, 4,4'-Dimethylbenzhydryl, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl oder 4,4'Dichlorbenzhydryl.

Als Salze kommen alle Salze mit Säuren in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der pharmazeutischen Industrie üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Die Verbindungen der Formel I besitzen in 4-Position im Dihydropyridinring ein Chiralitätszentrum. Gegebenenfalls, je nach Art der Substituenten R1, R2, R3, R4, R5a, R5b, R6, E1 und E2, können noch weitere Chiralitätszentren vorliegen. Die Erfindung umfaßt alle Enantiomeren und gegebenenfalls Diastereomeren sowie deren Gemische. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind die optisch reinen, in 4-Position konfigurativ einheitlichen Verbindungen der Formel I.

Hervorzuhebender Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-6C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,
R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,
R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,
R6 1-4C-Alkyl bedeutet,
E1 Sauerstoff bedeutet,
E2 Ethylen oder Propylen bedeutet,
R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff oder Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet, oder

R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,

R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und

R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 3-Nitrophenyl bedeutet,

R6 1-4C-Alkyl bedeutet,

E1 Sauerstoff bedeutet,

E2 Ethylen oder Propylen bedeutet

R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$ bedeutet,

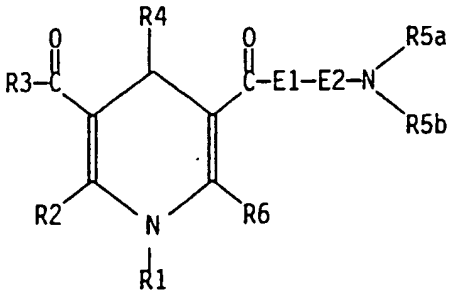
R7 Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet,

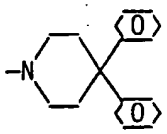
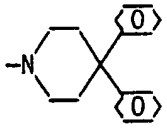
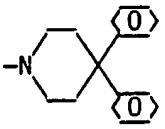
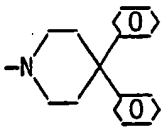
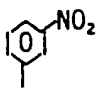
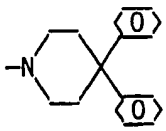
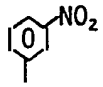
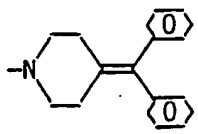
und die Salze dieser Verbindungen.

Beispielhafte ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I sind mit ihren jeweiligen Substituentenbedeutungen in der folgenden Tabelle I wiedergegeben:

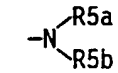
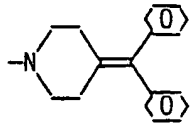
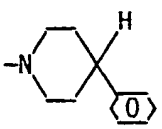
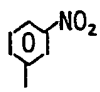
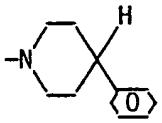
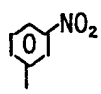
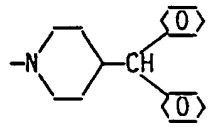
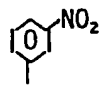
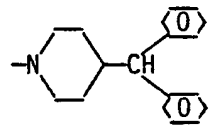
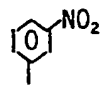
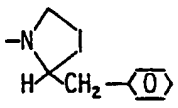
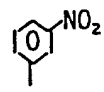
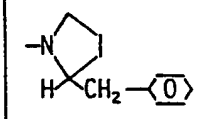
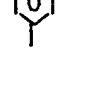
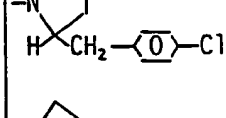
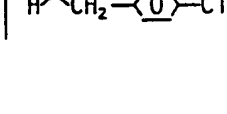
Tabelle I



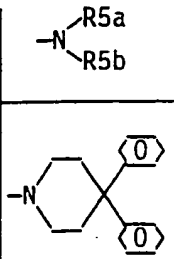
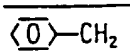
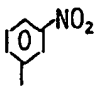
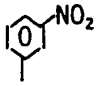
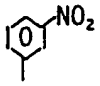
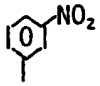
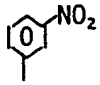
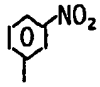
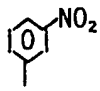
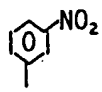
(I)

R1	R2	R3	R4	R6	-E1-E2-	$-N^{R5a}_{R5b}$
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	

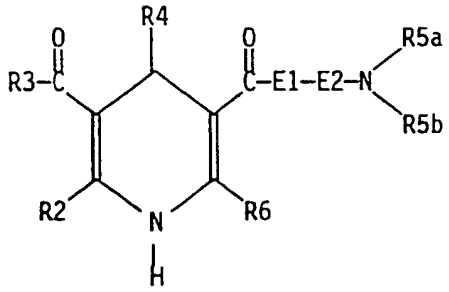
Fortsetzung Tabelle I

R1	R2	R3	R4	R6	-E1-E2-	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
$CH_3OCH_2CH_2$	CH_3	CH_3O		CH_3	-O-CH_2-CH_2-CH_2-	

Fortsetzung Tabelle I

R1	R2	R3	R4	R6	-E1-E2-	
	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		CH_3	$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-CH=CH-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-CH_2-C\equiv C-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3O		CH_3	$-O-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



(II)

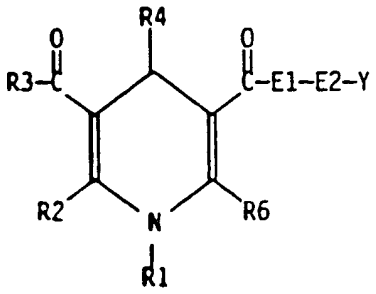
mit Verbindungen der Formel III



(III)

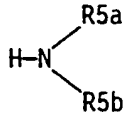
N-alkyliert,

oder Verbindungen der Formel IV



(IV)

mit Aminen der Formel V



(V)

umsetzt und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5a, R5b, R6, E1 und E2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X und Y geeignete Abgangsgruppen darstellen.

Die N-Alkylierung wird in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise, bevorzugt in Gegenwart geeigneter Basen oder nach vorheriger Deprotonierung der Verbindungen II durchgeführt.

Als Deprotonierungsmittel kommen vor allem solche Agenzien in Frage, für die die Acidität des Protons am Stickstoff groß genug ist, um eine Anionbildung zu erzielen. Neben metallorganischen Verbindungen, wie z.B. Butyllithium, seien vorzugsweise Metallhydride, insbesondere das Natriumhydrid erwähnt.

Die Abgangsgruppe X der Verbindungen III ist eine Gruppe, die bei der Umsetzung von X – R1 mit dem deprotonierten II leicht abgespalten wird, beispielsweise ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder die Alkylsulfatgruppe.

Die Deprotonierung und anschließende N-Alkylierung wird in inerten, wasserfreien Lösungsmitteln vorgenommen, wie sie für das Arbeiten mit starken Deprotonierungsmitteln geeignet sind. Beispielsweise seien offenkettige oder cyclische Ether, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran genannt. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt unter schonenden Reaktionsbedingungen bei Temperaturen um oder unter 0 °C.

Die Dihydropyridine der Formel II sind z.B. aus den Patentanmeldungen EP-A-176 956, EP-A-138 505, EP-A-242 829, EP-A-314 038 oder DE-OS 36 27 742 bekannt bzw. sie können auf analoge Weise hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen IV und V erfolgt in einer Weise, wie sie für die Herstellung von tertiären Aminen bekannt ist. Je nach Art der Abgangsgruppe Y, die vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom ist, kann die Reaktion gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat) oder unter Einsetzung eines Überschusses an Amin V durchgeführt werden. Die Umsetzung der Verbindungen IV und V erfolgt im übrigen in einer Weise, wie sie dem Fachmann an sich bekannt ist und wie sie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-242 829 oder EP-A-314 038 beschrieben ist.

Zu den Verbindungen der Formel IV gelangt man beispielsweise durch Hantz'sche 1,4-Dihydropyridinsynthese, wie sie z.B. in der DE-OS-37 09 796 beschrieben ist.

Wenn optisch reine, in 4-Position konfigurativ einheitliche Verbindungen der Formel I die gewünschten Endprodukte sind, so gelangt man zu den erforderlichen Zwischenverbindungen II bzw. IV in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise, wie dies beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP-A-287 828 beschrieben ist.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Zers. steht für Zersetzung. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

B E I S P I E L E

Endprodukte

1. (-)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid

5 g (-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester-hydrochlorid werden in 40 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0,7 g Natriumhydrid (80 %ige Dispersion in Mineralöl) in 10 ml absolutem Dimethylformamid zugetropft. Die Mischung wird 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 4,4 ml Dimethylsulfat zugetropft und weitere 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand zwischen Diethylether und Wasser verteilt, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Ethanol (95:5) als Fließmittel chromatografiert. Die chromatografisch einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und dann zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 2 ml etherischer Chlorwasserstofflösung versetzt und wieder im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der zurückbleibende erstarrte Schaum wird mit Ether verrieben, abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum bei 70 °C getrocknet. Man erhält 2,3 g der Titelverbindung vom Schmp. ab 125 °C (Zers.) und $[\alpha]_D^{22} = -6,0^\circ$ (c = 1, Methanol).

2. (+)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid

Die Titelverbindung mit $[\alpha]_D^{22} = +6,0^\circ$ (c = 1, Methanol) wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn als Ausgangssubstanz (+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid eingesetzt wird.

3. (-)-1-Ethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

Die Titelverbindung mit $[\alpha]_D^{22} = -11,0^\circ$ (c=1, Chloroform) vom Schmp. 102-104 °C (Zers.) wird analog Beispiel 1 erhalten, wenn für die Alkylierung Diethylsulfat statt Dimethylsulfat verwendet wird und die freie Base aus Diisopropylether kristallisiert wird.

4. (+)-1-Ethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester

Die Herstellung erfolgt wie in den Beispielen 1 und 3 beschrieben. Man erhält die Titelverbindung mit $[\alpha]_D^{22} = + 11,0^{\circ}$ (c=1, Chloroform) vom Schmp. 103-104° (Zers.).

5. (-)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid

6,9 g 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(R)-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(3-brompropyl)-5-ethylester, 4,9 g 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid und 5,4 g Kaliumcarbonat werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid unter Rühren 5,5 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert (Vakuum) und der Rückstand wird in Ether/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Ethanol (95:5) als Fließmittel chromatografiert. Die chromatografisch einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, mit 2 ml etherischer Chlorwasserstofflösung versetzt und wieder eingeengt. Der zurückbleibende erstarrte Schaum wird mit Ether verrieben, abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum bei 60°C getrocknet. Man erhält 6,1 g der Titelverbindung vom Schmp. 113-117°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{22} = - 12,7^{\circ}$ (c=1, Methanol).

6. (+)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 5 erhalten, wenn man als Ausgangssubstanz 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(3-brompropyl)-5-ethylester einsetzt; sie zeigt einen Schmp. von 114-117°C und $[\alpha]_D^{22} = + 12,8^{\circ}$C (c=1, Methanol).

Ausgangsverbindungen

A. 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(3-brompropyl)-5-ethylester

13 g 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-Cinchoninsalz werden in Dichlormethan gelöst und mit Wasser versetzt. Unter kräftigem Rühren wird durch Zugabe von 2N Salzsäurelösung pH 2 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase solange mit 0.01N Salzsäurelösung gewaschen, bis kein Cinchonin mehr nachweisbar ist. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeengt und der Rückstand (7,2 g) in 300 ml Aceton gelöst. Es werden 5,5 g gepulvertes Kaliumcarbonat, 0,5 g [18]Krone-6 und 27 ml 1,3-Dibrompropan zugegeben; dann wird bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Es wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 7,5 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

B. 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(3-brompropyl)-5-ethylester

Die Titelverbindung wird analog Beispiel A erhalten, wenn man als Ausgangsverbindung 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-Cinchonidinsalz einsetzt.

C. 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-Cinchonidinsalz

41,8 g (±)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester und 34,2 g Cinchonidin werden in 750 ml siedendem Ethanol klar gelöst und die Lösung langsam abgekühlt. Nach 24 h wird das auskristallisierte Salz abgesaugt (Filtrat für D) und noch zweimal aus Ethanol umkristallisiert und dann im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 17,1 g der Titelverbindung, die aus dem Salz freigesetzte Säure zeigt einen Drehwert $[\alpha]_D^{22} = + 130,4^{\circ}$ C (c=1, Chloroform).

D. 1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(S)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-Cinchoninsalz

Das erste Filtrat aus Beispiel C wird zur Trockene eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Wasser wird mit 2N Salzsäurelösung ein pH von 2 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und dann solange mit 0.01N Salzsäurelösung gewaschen bis kein Cinchonidin mehr nachweisbar ist. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeengt und der Rückstand (20 g) zusammen mit 16,3 g Cinchonin in siedendem Ethanol gelöst. Nach Abkühlen und zweitägigem Stehen wird das auskristallisierte Salz abgesaugt und noch zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 7,6 g der Titelverbindung; die aus dem Salz freigesetzte Säure zeigt einen Drehwert $[\alpha]_D^{22} = -127,1^{\circ}$C (c=1, Chloroform).

E. (±)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester

25,7 g 3-Methylamino-crotonsäureethylester und 51,7 g 2-(3-Nitrobenzyliden)-acetessigsäure-2-cyanethylester werden in 180 ml Essigsäure 4 h bei 80°C gerührt. Die Essigsäure wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Isopropylacetat gelöst und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingeengt, der Rückstand in 500 ml Methanol gelöst und dann 2 Äquivalente 2N Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach 20 h wird eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst; dann wird die Titelverbindung durch Zugabe von 2N Salzsäurelösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Caciumchlorid getrocknet. Man erhält 45,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 106-108°C (Zers.)

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen in erster Linie antineoplastisch wirksame Agenzien mit interessanter cytostatischer Aktivität dar. Sie können bei der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden, beispielsweise zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung und des Tumorwachstums bei Säugern. Dabei können sie nicht nur in Kombination mit anderen Cytostatika zur Überwindung der sogenannten 'drug resistance' oder 'multidrug resistance' eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften per se zur Behandlung selbst als therapieresistent geltender Tumoren. Ferner eignen sie sich aufgrund ihrer Resistenz-aufhebenden Wirkung auch zur Behandlung anderer Erkrankungen bei Säugern, bei denen eine primäre oder sekundäre Resistenz gegenüber Chemotherapeutika besteht.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die in einer selektiven, kontrollierten Proliferationshemmung zum Ausdruck kommt und die gepaart ist mit geringer Toxizität und dem Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen, unterscheiden sich Verbindungen der Formel I und ihre Salze in überraschender und vorteilhafter Weise von solchen 1,4-Dihydropyridinen, deren Verwendung als Krebschemotherapeutika in der Literatur vorgeschlagen wird. Obwohl die Verbindungen der Formel I und ihre Salze nur eine geringe calciumkanal-blockierende Wirkung aufweisen, besitzen sie die ausgeprägte Fähigkeit, das Wachstum von Tumorzellen in vitro zu hemmen, woraus auf eine entsprechende in vivo-Wirkung geschlossen werden kann.

Die geringe calciumkanal-blockierende Aktivität von Verbindungen der Formel I kommt in dem vergleichsweise geringen Einfluß dieser Verbindungen auf das cardiovaskuläre System, z.B. auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, zum Ausdruck. Diese schwache cardiovaskuläre Aktivität von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als potente Mittel zur Tumorwachstumshemmung und Verhinderung der Metastasenbildung, da sie in therapeutisch wirksamen Dosen ohne Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf das cardiovaskuläre System verabfolgt werden können.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Chemotherapeutika für die Behandlung von Tumoren, z.B. von Sarkomen, Ovarialkarzinomen, Hodentumoren, Pro-

statakarzinomen, Blasentumoren, Ösophaguskarzinomen und anderen bösartigen Gewebsneubildungen, insbesondere von Darmkrebs, Brustkrebs, Bronchialcarcinomen und Lungencarcinomen. Die hervorragende Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen bei der Aufhebung der Resistenz gegenüber Chemotherapeutika gestattet ferner ihren Einsatz in der Humanmedizin als Chemotherapeutika für die Behandlung primär oder sekundär therapieresistenter Erkrankungen wie beispielsweise der Malaria.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern, insbesondere Menschen, die an einer der genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salze bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (zur transdermalen Arzneiapplikation), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln,

Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können rektal, per inhalationem, parenteral (perlingual, intravenös, percutan) oder oral appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Behandlung der genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen enthalten.

Wie bei der internistischen Tumortherapie üblich, kann zur Reduzierung des Nebenwirkungsrisikos die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln kombiniert werden mit der Verabreichung anderer Cytostatica mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Es kann auch zweckmäßig sein, die Behandlung nach dem Prinzip der zyklischen Cytostaticatherapie durchzuführen. Hierbei wird nach jeder Behandlung eine Erholungsphase eingelegt. Man macht sich dabei die Erfahrung zunutze, daß gesundes Gewebe der meisten Organe schneller regeneriert als malignes Gewebe.

Messung der Proliferationshemmung

Die jeweilige Zellsuspension - ZR-75 bzw. Amnion - (50000 Zellen/ml in RIMEN + 10 % FCS + Insulin) wird in Kulturschälchen 24 h im Brutschrank inkubiert. Nach dieser Zeit sind die Zellen angewachsen, das Medium wird abgesaugt und durch neues Medium ohne (Kontrolle) oder mit Testsubstanz ersetzt. Das für die Messung der Substanzeffekte verwendete Medium (RIMEN) enthält 2 % östrogenfreies FCS (östrogenfrei durch Dextran/Aktivkohle-Behandlung) und kein Insulin. Die Zellinien werden jeweils 6 Tage mit Testsubstanz behandelt. Nach 72 h wird das Medium ausgetauscht. Nach 6-tägiger Substanz-Inkubation wird das Zellwachstum durch Bestimmung des DNA-Gehalts nach BURTON (J. Steroid Biochem. 20, 1083-1088, 1984) quantifiziert.

Die Verbindung (-)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid hemmt die Zellproliferation mit einem IC_{50}-Wert von 0,7 µM (ZR-75) bzw. 1,4 µM (Amnion).

Messung der Überwindung der Resistenz gegenüber Chemotherapeutika

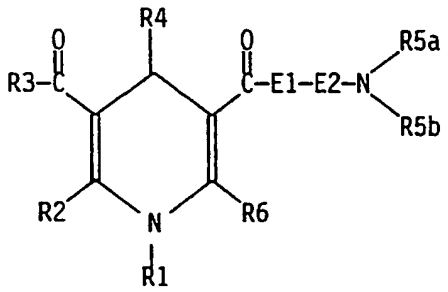
Die Akkumulation von radioaktiv markierten Chemotherapeutika (Adriamycin, Daunomycin und Mitroxantron) wird in Fried Erythroleukämie-Zellinien bestimmt, die als sensitive parentale Linie F4-6 sowie als "multidrug" resistenter Subklon F4-6RADR vorliegen. Der mit Adriamycin selektierte Subklon F4-6RADR besitzt Kreuzresistenz gegen eine Reihe von Chemotherapeutika wie Daunomycin, Idarubicin, Vincristin, Etoposid, Mitoxantron und Amsacrin. F4-6RADR exprimiert das mdr-assoziierte P-Glykoprotein 170 und besitzt eine auf die Hälfte verringerte Topoisomerase-II-Aktivität im Vergleich zur Parentallinie (Erttmann, R. et al., Klin. Paedriatr. 202, 294, 1990). Zellen werden in der log-Phase der Proliferation geerntet, in Eagle's MEM α in einer Zelldichte von $2x10^6$ Zellen/ml resuspendiert, und für 10 Min. mit der Testsubstanz bzw. dem Lösungsvermittler DMSO preinkubiert. Nach Zugabe der radioaktiv markierten Substrate (1µmol/l) wird für weitere 60 Min. inkubiert und anschließend die zelluläre Akkumulation der Chemotherapeutika nach Zentrifugation durch Silikonöl in Trichloressigsäure bestimmt (Reymann, A. at el., Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340 (Suppl. 2): R78, 1989).

Die Verbindung (-)-1,4-Dihydro-1,2,6-trimethyl-4(R)-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-

dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid hebt die Minderakkumulation von Daunomycin in F4-6RADR in einer Konzentration von ≤ 1 µM vollständig auf. Die EC50 für die Aufhebung der Resistenz gegenüber Daunomycin beträgt ca. 0,5 µM (Verapamil, EC50: 5,4µM).

Patentansprüche

1. Dihydropyridine der Formel I



(I)

worin

R1 1-6C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkyl oder Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeuten,

E1 Sauerstoff (O), Methylen (CH_2) oder Imino (NH) bedeutet,

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen, die Gruppierung

$-(CH_2)_m-E-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,

E Vinylen (-CH=CH-) oder Ethinylen (-C≡C-) bedeutet,

m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

A1 2-4C-Alkylen bedeutet,

A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,

R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und

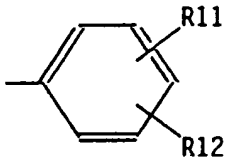
R8 Aryl bedeutet,
oder

R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,

R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und

R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder gemeinsam Methylendioxy haben,

und die Salze dieser Verbindungen.

2. Dihydropyridine der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 1-6C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy-2-4C-alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,
R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,
R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,
R6 1-4C-Alkyl bedeutet,
E1 Sauerstoff bedeutet,
E2 Ethylen oder Propylen bedeutet,
R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin
A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,
R7 Wasserstoff oder Phenyl und
R8 Phenyl bedeutet, oder
R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und
R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,
und die Salze dieser Verbindungen.

3. Dihypropyridine der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R4 3-Nitrophenyl bedeutet,
R6 1-4C-Alkyl bedeutet,
E1 Sauerstoff bedeutet,
E2 Ethylen oder Propylen bedeutet

R5a und R5b gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

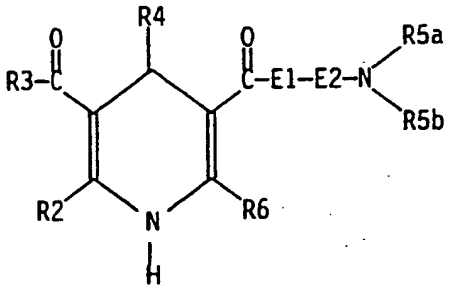
A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$ bedeutet,

R7 Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



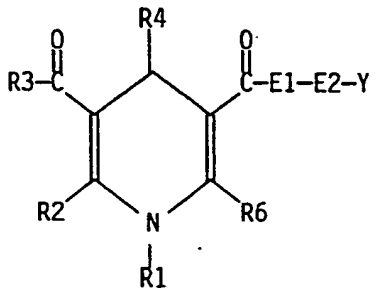
(II)

mit Verbindungen der Formel III

X - R1 (III)

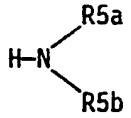
N-alkyliert,

oder Verbindungen der Formel IV



(IV)

mit Aminen der Formel V



(V)

umsetzt und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5a, R5b, R6, E1 und E2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X und Y geeignete Abgangsgruppen darstellen.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.

7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Tumorerkrankungen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine primäre oder sekundäre Resistenz gegenüber Chemotherapeutika besteht.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine primäre oder sekundäre Resistenz gegenüber Chemotherapeutika besteht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/002236

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.[5] : C07D 211/90, C07D 401/12

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl.[5]	C07D 211/00, C07D 401/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category [10]	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	EP, A, 0242829 (BYK GULDEN) 28 October 1987, see abstract; claims (cited in the application)	1-9
A	EP, A, 0314038 (BYK GULDEN) 3 May 1989, see abstract; claims (cited in the application)	1-9
A	EP, A, 0138505 (TAKEDA) 24 April 1985, see abstract; claims (cited in the application)	1-9
A	EP, A, 0197488 (ELSAI) 15 October 1986, see abstract; claims	1-9
A	EP, A, 0243098 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSRIELLES S.O.R.I) 7 October 1987, see abstract; claims; compound XI on page 34	1-9

* Special categories of cited documents [14]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
27 March 1991 (27.03.91)	11 June 1991 (11.06.91)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
European patent Office	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9002236 SA 43143

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 29/04/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0242829	28-10-87	AU-A-	7390187	24-11-87
		WO-A-	8706579	05-11-87
		EP-A-	0302871	15-02-89
		JP-T-	1500118	19-01-89
EP-A- 0314038	03-05-89	AU-A-	2614288	23-05-89
		WO-A-	8903824	05-05-89
		EP-A-	0393074	24-10-90
EP-A- 0138505	24-04-85	JP-A-	60084269	13-05-85
		JP-A-	60097956	31-05-85
		US-A-	4603135	29-07-86
EP-A- 0197488	15-10-86	JP-A-	61227567	09-10-86
EP-A- 0240398	07-10-87	FR-A-	2596760	09-10-87
		AU-A-	4126389	21-12-89
		AU-B-	590690	09-11-89
		AU-A-	7041087	08-10-87
		JP-A-	63017883	25-01-88
		OA-A-	8508	29-07-88
		SU-A-	1586515	15-08-90
		US-A-	4806544	21-02-89
		US-A-	4900833	13-02-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/02236

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
Int.Cl.[5] C 07 D 211/90, C 07 D 401/12

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE	
Recherchierter Mindestprüfstoff[7]	
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl.[5]	C 07 D 211/00, C 07 D 401/00
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[8]	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN[9]		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
A	EP, A, 0242829 (BYK GULDEN) 28. Oktober 1987 siehe Zusammenfassung; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-9
A	EP, A, 0314038 (BYK GULDEN) 3. Mai 1989 siehe Zusammenfassung; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-9
A	EP, A, 0138505 (TAKEDA) 24. April 1985 siehe Zusammenfassung; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ./. ---	1-9

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen[10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. März 1991	11. 06. 91
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt	M. SOTELO

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A, 0197488 (ELSAI) 15. Oktober 1986 siehe Zusammenfassung; Ansprüche ---	1-9
A	EP, A, 0240398 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES S.O.R.I.) 7. Oktober 1987 siehe Zusammenfassung; Ansprüche; Verbindung XI auf Seite 34	1-9

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9002236
SA 43143

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29/04/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0242829	28-10-87	AU-A-	7390187	24-11-87
		WO-A-	8706579	05-11-87
		EP-A-	0302871	15-02-89
		JP-T-	1500118	19-01-89
EP-A- 0314038	03-05-89	AU-A-	2614288	23-05-89
		WO-A-	8903824	05-05-89
		EP-A-	0393074	24-10-90
EP-A- 0138505	24-04-85	JP-A-	60084269	13-05-85
		JP-A-	60097956	31-05-85
		US-A-	4603135	29-07-86
EP-A- 0197488	15-10-86	JP-A-	61227567	09-10-86
EP-A- 0240398	07-10-87	FR-A-	2596760	09-10-87
		AU-A-	4126389	21-12-89
		AU-B-	590690	09-11-89
		AU-A-	7041087	08-10-87
		JP-A-	63017883	25-01-88
		OA-A-	8508	29-07-88
		SU-A-	1586515	15-08-90
		US-A-	4806544	21-02-89
		US-A-	4900833	13-02-90

EPO FORM P0473

THIS PAGE BLANK (USPTO)